

• 论 著 •

血清中 DNA 聚合酶 α 在阿尔茨海默病中的表达和诊断价值分析*

赵 越, 刘 静, 张晓敏, 崔雨婷, 王培昌[△]
首都医科大学宣武医院检验科, 北京 100053

摘 要:目的 探究血清中 DNA 聚合酶 α (DNA pol α) 在阿尔茨海默病 (AD) 中的表达水平, 分析其在 AD 中的诊断价值。方法 选取 2019 年 3 月至 2023 年 4 月在首都医科大学宣武医院就诊的 AD 痴呆 (DAT) 期患者 100 例作为 DAT 组, 轻度认知障碍 (MCI) 期患者 43 例作为 MCI 组; 同期, 选取 68 例同年龄组别的健康者作为 HC 组。检测各组血清样本中 DNA pol α 的表达水平, 利用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 DNA pol α 在 AD 中的诊断价值。结果 DAT 组血清 DNA pol α 表达水平高于 MCI 组 ($P < 0.05$) 和 HC 组 ($P < 0.001$), 随着 AD 病程发展, DNA pol α 表达水平有递增趋势。DNA pol α 表达水平与简易智能精神状态检查量表 (MMSE) 和蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分均呈负相关 ($r = -0.1553, -0.2037, P < 0.05$)。DNA pol α 诊断 DAT 期的曲线下面积 (AUC) 为 0.682, 灵敏度为 0.900, 特异度为 0.412; DNA pol α 诊断 MCI 期的 AUC 为 0.546, 灵敏度为 0.977, 特异度为 0.250; DNA pol α 鉴别诊断 MCI 期和 DAT 期的 AUC 为 0.664, 灵敏度为 0.780, 特异度为 0.535。结论 DNA pol α 在 DAT 期 AD 患者中表达水平升高, 且其表达水平与 AD 病程发展存在一定联系, 推测 DNA pol α 有可能是诊断 AD 潜在的血液生物标志物。

关键词: DNA 聚合酶 α ; 阿尔茨海默病; 生物标志物; 诊断价值

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.01.001 **中图法分类号:** R446.1

文章编号: 1673-4130(2024)01-0001-05 **文献标志码:** A

Expression and diagnostic efficacy of serum DNA polymerase α in Alzheimer's disease*

ZHAO Yue, LIU Jing, ZHANG Xiaomin, CUI Yuting, WANG Peichang[△]

Department of Clinical Laboratory, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Abstract: Objective To investigate the expression level and diagnostic value of serum DNA polymerase α (DNA pol α) in Alzheimer's disease (AD), and analyze its diagnostic efficacy in AD. **Methods** A total of 100 patients of dementia of Alzheimer's type (DAT) and 43 patients of mild cognitive impairment (MCI) from Xuanwu Hospital Capital Medical University from March 2019 to April 2023 were included in this study, and 68 healthy individuals of the same age group were collected as the HC group. The expression level of DNA pol α was detected in each group, and the diagnostic value of DNA pol α in AD was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The expression level of DNA pol α in DAT group was higher than those in the MCI group ($P < 0.05$) and the HC group ($P < 0.001$). The expression level of DNA pol α showed an increasing trend as AD progressed. The expression level of DNA pol α was negatively correlated with Mini Intelligent Mental State Examination Scale (MMSE) score and Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) score ($r = -0.1553, -0.2037, P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of DNA pol α for diagnosing DAT was 0.682, and the sensitivity was 0.900. The AUC for diagnosing MCI was 0.546, and the sensitivity was 0.977. The AUC for differential diagnosis of MCI and DAT was 0.664, the sensitivity was 0.780, and the specificity was 0.535. **Conclusion** The expression level of DNA pol α is significantly increased in AD patients with DAT, and its expression level is related to the progression of AD, suggesting that DNA pol α has the possibility to be a potential blood biomarker for the diagnosis of AD.

Key words: DNA polymerase α ; Alzheimer's disease; biomarker; diagnostic value

* 基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (82030064); 国家自然科学基金项目 (81871714, 81901406, 82102487); “扬帆”计划重点医学专业 (ZYLX202114); 北京市临床重点专科 (建设项目); 首都医科大学宣武医院“汇智”人才工程学者计划 (HZ2021PYLJ023)。

作者简介: 赵越, 女, 技师, 主要从事阿尔茨海默病致病机制和生物标志物方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: pcw1905@126.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230928.1623.002.html>. (2023-10-07)

阿尔茨海默病(AD)是痴呆中最常见的类型,占所有痴呆病例的 60%~80%^[1]。晚期 AD 患者认知能力持续下降,严重影响日常生活,给家庭和社会都带来沉重的负担^[2]。根据 AD 的病程进展,临床诊疗指南将 AD 分为轻度认知障碍(MCI)期和痴呆(DAT)期^[3]。一旦患者神经病理学变化出现明显损伤,药物治疗便不可逆转,迫切需要在早期阶段开始治疗,因此早期诊断至关重要^[4]。目前 AD 的诊断方法主要包括 β 淀粉样蛋白(A β)PET 影像学检查和脑脊液检测。影像学检查费用昂贵、腰穿手术有创,均不适用于大规模早期筛查,在一定程度上限制了临床的广泛应用^[5-7]。因此,寻找能早期诊断 AD 的简便、经济高效及可反映 AD 进程的血液生物标志物是非常重要的。有研究表明,AD 神经元凋亡、突触丢失与细胞周期再激活有关^[8],而细胞周期过程离不开细胞复制,以及参与复制过程的 DNA 聚合酶(DNA pol)。目前真核生物中已发现十几种 DNA pol,常见的有 α 、 β 、 γ 、 δ 和 ϵ 5 种,均具有 5'-3'聚合酶活性^[9]。DNA pol α 负责合成引物^[10-11],是保证基因组复制保真度和稳定性的关键 DNA pol^[12],可作为非小细胞肺癌早期复发的标志物^[13]。但是,目前鲜见 DNA pol α 与 AD 的相关报道。本研究主要观察 DNA pol α 在 AD 中的表达水平变化,进一步分析其在 AD 中的诊断价值,探究其能否为 AD 的早期筛查提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性纳入 2019 年 3 月至 2023 年 4 月于首都医科大学宣武医院就诊的 AD 患者及同时期同年龄组别的体检健康者作为研究对象。AD 患者纳入标准根据国家老年研究所-阿尔茨海默病协会工作组关于阿尔茨海默病诊断指南的建议^[14],并结合《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(六):阿尔茨海默病痴呆前阶段》的诊断标准^[15]制定。健康者纳入、排除标准为:(1)年龄 50~80 岁;(2)除外 AD、额颞叶痴呆、路易体痴呆、血管性痴呆等与认知障碍相关的疾病;(3)除外脑卒中、帕金森病、多发性硬化、抑郁等神经或精神性疾病。

采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)对受试者进行认知功能评价^[16]。本试验最终纳入 DAT 期患者 100 例作为 DAT 组,MCI 期患者 43 例作为 MCI 组,体检健康者 68 例作为 HC 组。3 组一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已通过首都医科大学宣武医院医学研究伦理委员会审核批准,且入组所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法 以促凝管采集受试者静脉血 2 mL,室温静置 30 min 后,3 000 $\times$ g 离心 10 min 分离并收集血

清标本,保存至-80℃低温冰箱中,用于 DNA pol α 检测。为避免反复冻融影响检测结果,全部血清标本仅使用 1 次。采用人 DNA pol α 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海酶联生物科技有限公司),参照试剂盒说明书严格进行标准化检测。

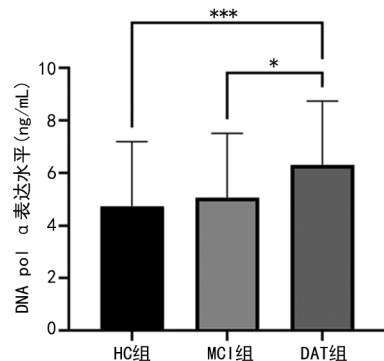
表 1 3 组一般资料比较(n/n 或 $\bar{x}\pm s$)

组别	n	男/女	年龄 (岁)	MMSE 评分 (分)	MoCA 评分 (分)
HC 组	68	21/47	61.18 $\pm$ 9.26	28.43 $\pm$ 0.63	25.07 $\pm$ 0.83
MCI 组	43	20/23	67.86 $\pm$ 7.74	24.51 $\pm$ 3.36	20.50 $\pm$ 5.29
DAT 组	100	32/68	66.53 $\pm$ 8.75	17.06 $\pm$ 6.28	11.77 $\pm$ 5.66

1.3 统计学处理 采用 Graphpad Prism 9 和 SPSS26.0 统计软件进行数据统计与分析。根据 Shapiro-Wilk 检验对数据进行正态检验分析,服从正态分布的数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析。通过线性回归分析 DNA pol α 与认知功能的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 DNA pol α 对 AD 的诊断价值,包括灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 DNA pol α 表达水平比较 DAT 组、MCI 组、HC 组血清 DNA pol α 表达水平分别为(6.31 $\pm$ 2.44)、(5.06 $\pm$ 2.45)、(4.73 $\pm$ 2.47)ng/mL, DAT 组血清 DNA pol α 表达水平高于 HC 组($P<0.001$)和 MCI 组($P<0.05$)。见图 1。DNA pol α 表达水平随 AD 病程发展有递增趋势。



注: * $P<0.05$; *** $P<0.001$ 。

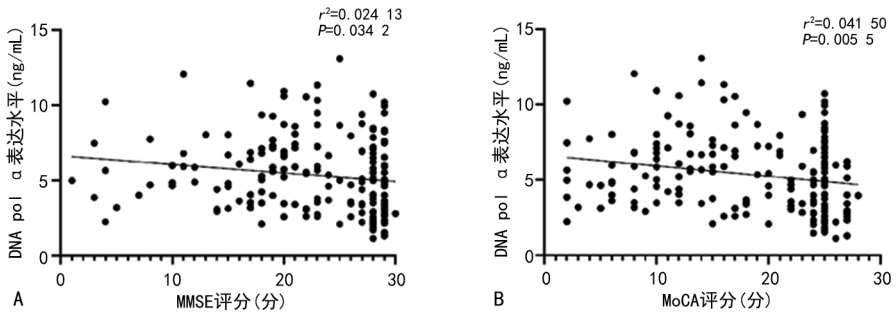
图 1 HC、MCI、DAT 组 DNA pol α 表达水平比较

2.2 血清 DNA pol α 表达水平与 MMSE、MoCA 评分相关性研究 DNA pol α 表达水平与 MMSE、MoCA 评分均呈负相关($r=-0.155\ 3$ 、 $-0.203\ 7$, $P<0.05$)。见图 2。

2.3 血清 DNA pol α 对 AD 的诊断价值 DNA pol α 诊断 DAT 期的 AUC 为 0.682,灵敏度为 0.900,特异度为 0.412,最佳截断值为 0.312 ng/mL。DNA

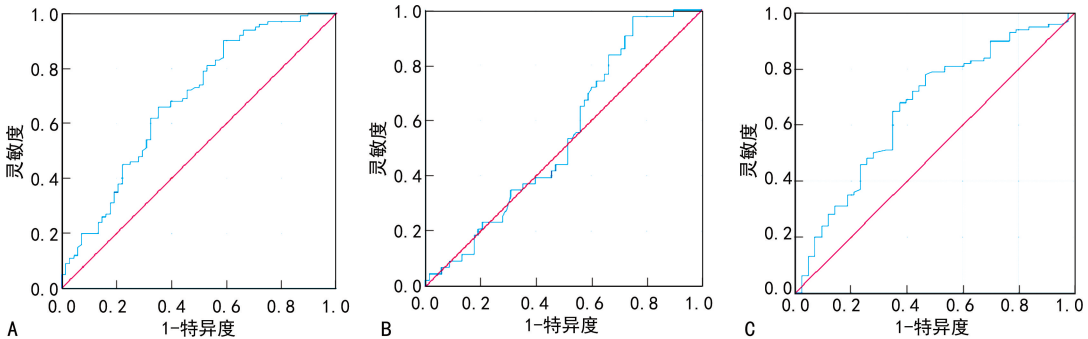
pol α 诊断 MCI 期的 AUC 为 0.546, 灵敏度为 0.977, 特异度为 0.250, 最佳截断值为 0.227 ng/mL。DNA pol α 鉴别诊断 MCI 期和 DAT 期的 AUC 为 0.664,

灵敏度为 0.780, 特异度为 0.535, 最佳截断值为 0.315 ng/mL。见图 3。



注: A 为 DNA pol α 表达水平与 MMSE 评分相关性散点图; B 为 DNA pol α 表达水平与 MoCA 评分相关性散点图。

图 2 血清 DNA pol α 水平与 MMSE、MoCA 评分的相关性



注: A 为 DNA pol α 诊断 DAT 期的 ROC 曲线; B 为 DNA pol α 诊断 MCI 期的 ROC 曲线; C 为 DNA pol α 鉴别诊断 MCI 期和 DAT 期的 ROC 曲线。

图 3 DNA pol α 在 AD 不同分期的诊断价值

表 2 DNA pol α 在 AD 中的诊断效能				
组别	AUC	最佳截断值 (ng/mL)	灵敏度	特异度
HC 组 vs. DAT 组	0.682	0.312	0.900	0.412
HC 组 vs. MCI 组	0.546	0.227	0.977	0.250
MCI 组 vs. DAT 组	0.664	0.315	0.780	0.535

3 讨 论

临床上辅助诊断 AD 的主要方法包括 Aβ PET 成像和脑脊液 Aβ-42 的检测。Aβ PET 成像能显示脑内 Aβ 沉淀的水平和部位,但是并非所有的 MCI 期患者均适合行 Aβ PET 成像检查,这些影像检查烦琐、费用昂贵、有辐射,大大限制了其在临床中的应用。目前,研究发现,脑脊液 Aβ-42 及脑脊液 Tau 蛋白检测均对 AD 有良好的诊断价值,但是由于脑脊液采集困难且具有创伤性,不适用于大规模筛查和常规检测检查^[7]。因此,在 AD 的诊断方面缺乏简便、经济、高效的早期筛查及 AD 进程监测的血液生物标志物。本研究初步探讨了血清中 DNA pol α 在 AD 中的表达水平和诊断价值。本研究结果显示,与 HC 组比

较,DAT 组血清 DNA pol α 表达水平明显升高,且 DNA pol α 表达水平随着 AD 病程进展有递增趋势。这一研究结果提示,血清中 DNA pol α 表达水平对诊断 AD 有一定的价值,其可能成为新的诊断 AD 的血液生物标志物。

AD 是一种进行性神经退行性疾病,患者脑组织体积明显缩小、重量减轻,AD 典型的组织病理学改变为脑内聚集形成神经炎性斑、神经原纤维缠结及神经元缺失^[17]。尽管关于 AD 发病机制理论学说众多,但目前认为 Aβ 在脑组织中沉积所形成的老年斑,tau 蛋白过度磷酸化导致的神经纤维原缠结及由氧化应激或炎症导致的神经元凋亡和突触丢失是 AD 发生的关键机制^[18]。及早诊断 AD 对延缓疾病进程具有重要意义。根据 AD 的严重程度可将 AD 的临床阶段分为 MCI 期和 DAT 期^[3],MCI 期是 AD 早期阶段,及早发现脑内 Aβ 沉积有助于识别 MCI 期患者,并可以监测患者病情的进展和治疗效果^[4]。CALAFIORE 等^[19]研究发现,DNA pol 在 Aβ 诱导成熟神经元促凋亡机制中发挥关键作用;另外,研究报道发现,AD 神经元凋亡、突触丢失与细胞周期再激活有关^[8]。而细胞周期过程离不开 DNA 复制过程,DNA pol 又在

DNA 复制、DNA 损伤修复和众多功能蛋白的表达及功能机制中发挥了重要作用^[9,20]。所以笔者想到 DNA pol 的表达量与 AD 的发生可能有一定联系。真核生物中已发现十几种 DNA pol, 常见的 α 、 β 、 γ 、 δ 和 ϵ 均具有 5'-3' 聚合酶活性^[9]。DNA pol δ 用于合成细胞核 DNA, DNA pol β 和 DNA pol ϵ 主要参与 DNA 损伤修复, DNA pol α 负责合成引物^[10-11], 是在维持基因组复制保真度和稳定性中发挥关键作用的酶^[12]。DNA pol α 除了用于基因组复制和端粒维持外^[21-24], 还可参与干扰素 I 反应的调节^[25], 同时也是抗肿瘤药物如 CD437 的一个有效靶点^[26]。笔者猜想, DNA pol α 作为负责引物合成的酶参与细胞复制周期的过程, 其表达水平应该随着复制周期的再激活而变化。因此, 笔者观察了 AD 患者中 DNA pol α 表达水平的变化。有既往研究表明, 神经退行性疾病患者的脑中特异性基因组不稳定^[27-28]; 且有证据支持, 皮层神经元是终末分化的细胞, 因此不会再继续分裂^[29]。笔者猜测出现上述结果可能的原因或许与神经元细胞周期再激活有关。由于病理状态下 AD 患者的神经元基因组不稳定, 容易进入新的细胞周期, 随着细胞周期再激活, 神经元的 DNA 复制过程再次启动, 需要负责合成 DNA 的多种关键性酶来参与复制全程, 其中包括作为引物的 DNA pol α , 从而导致 DNA pol α 的水平随着复制进程的活跃而升高。与其他分裂细胞不同的是, 这些成熟的神经元是终末分化的细胞, 本不应该再分裂复制, 异常的细胞周期激活会导致这些神经元细胞程序性的死亡^[30], 最终导致凋亡和功能的丧失, 神经元凋亡和突触丢失是 AD 发生的关键机制, 这将直接导致 AD 的发生和疾病的进展^[31]; 另外也有研究表明, DNA 损伤与神经元凋亡和神经退行性疾病有关, 同时 DNA 酶参与的 DNA 修复也为治疗 AD 提供新的思路^[32]。由此可见, DNA pol α 在辅助诊断 AD 方面具有一定的价值。未来也同样可能通过干预 DNA pol α 的表达来延缓或治疗 AD。通过对 DNA pol α 在 AD 中的诊断价值分析发现, DNA pol α 诊断 DAT 期的 AUC 为 0.682, 诊断 MCI 期的 AUC 为 0.546, 鉴别诊断 MCI 期和 DAT 期的 AUC 为 0.664, 说明 DNA pol α 对诊断 AD 不同分期患者有一定的价值, 对 MCI 期和 DAT 期有一定的鉴别诊断价值。DNA pol α 诊断 DAT 期的灵敏度为 0.900, 诊断 MCI 期的灵敏度为 0.977, 鉴别诊断 MCI 期和 DAT 期的灵敏度为 0.780, 说明 DNA pol α 有良好的诊断灵敏度。进一步研究发现, DNA pol α 水平与 MMSE、MoCA 评分呈负相关, 也说明了 DNA pol α 水平与 AD 病程发展呈正相关, 对 AD 的疾病进程有一定的监测作用。DNA pol α 检测具有较高的

灵敏度及血清标本简单易得且经济无创伤的优点, 可适用于普通人群的筛查, 对 AD 不同发展阶段的临床诊断具有重要指导意义, 因此 DNA pol α 有望成为诊断 AD 的新型血液生物标志物。

综上所述, AD 患者 DNA pol α 表达水平高于健康人群, 且其表达水平与 AD 病程发展呈正相关, 其对 AD 不同分期的患者有良好的诊断价值, 有望成为诊断 AD 的生物标志物。尽管本研究初步探讨了血清中 DNA pol α 在 AD 中的表达变化及其潜在意义, 但仍有许多问题值得深入研究, 如脑中神经元的 DNA pol 通过何种方式转运到血清中? 是否可以通过干预脑内神经元的 DNA pol α 的表达或功能来延缓或治疗 AD? 此外, 进一步分析 DNA pol α 在 AD 中的具体作用机制也是未来的重要研究方向。

参考文献

- [1] ROSTAGNO A A. Pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1):107.
- [2] BREIJYEH Z, KARAMAN R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment [J]. Molecules, 2020, 25(24):5789.
- [3] SPERLING R A, AISEN P S, BECKETT L A, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3):280-292.
- [4] MAHAMAN Y A R, EMBAYE K S, HUANG F, et al. Biomarkers used in Alzheimer's disease diagnosis, treatment, and prevention [J]. Ageing Res Rev, 2022, 74:101544.
- [5] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗 [J]. 中华医学杂志, 2018, 17:1294-1301.
- [6] GIAU V V, BAGYINSZKY E, AN S S A. Potential fluid biomarkers for the diagnosis of mild cognitive impairment [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(17):4149.
- [7] KLYUCHEREV T O, OLSZEWSKI P, SHALIMOVA A A, et al. Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease [J]. Transl Neurodegener, 2022, 21, 11(1):25.
- [8] JEPPESEN D K, BOHR V A, STEVNSNER T. DNA repair deficiency in neurodegeneration [J]. Prog Neurobiol, 2011, 94(2):166-200.
- [9] 施红. 生物化学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 236.
- [10] YUAN Z, GEORGESCU R, LI H, et al. Molecular choreography of primer synthesis by the eukaryotic pol alpha-

- primase[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 3697.
- [11] LEHMAN I R, KAGUNI L S. DNA polymerase alpha [J]. J Biol Chem, 1989, 264(8): 4265-4268.
- [12] MULLINS E A, SALAY L E, DURIE C L, et al. A mechanistic model of primer synthesis from catalytic structures of DNA polymerase alpha-primase[J/OL]. bioRxiv, 2023, (2023-03-16) [2023-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36993335/>.
- [13] 黄汉麟. DNA 聚合酶 α : 非小细胞肺癌早期复发的标志物[J]. 国外医学(肿瘤学分册), 1992, 19(3): 177.
- [14] MCKHANN G M, KNOPMAN D S, CHERTKOW H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease; recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3): 263-269.
- [15] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(六): 阿尔茨海默病痴呆前阶段[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(19): 1457-1460.
- [16] SESHADRI S, BEISER A, SELHUB J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2002, 346(7): 476-483.
- [17] ASHRAFIAN H, ZADEH E H, KHAN R H. Review on Alzheimer's disease; inhibition of amyloid beta and tau tangle formation[J]. Int J Biol Macromol, 2021, 167: 382-394.
- [18] VILLAIN N, PLANCHE V, LEVY R. High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects[J]. Rev Neurol, 2022, 178(10): 1011-1030.
- [19] CALAFIORE M, COPANI A, DENG W. DNA polymerase- β mediates the neurogenic effect of β -amyloid protein in cultured subventricular zone neurospheres[J]. J Neurosci Res, 2012, 90(3): 559-567.
- [20] YANG W, GAO Y. Translesion and repair DNA polymerases; diverse structure and mechanism[J]. Annu Rev Biochem, 2018, 87: 239-261.
- [21] HE Q, LIN X, CHAVEZ B L, et al. Structures of the human cst-polalpha-primase complex bound to telomere templates[J]. Nature, 2022, 608(7924): 826-832.
- [22] YUROV Y B, VORSANOVA S G, IOUROV I Y. Chromosome instability in the neurodegenerating brain[J]. Front Genet, 2019, 20(10): 892.
- [23] ZAUG A J, GOODRICH K J, SONG J J, et al. Reconstitution of a telomeric replicon organized by cst[J]. Nature, 2022, 608(7924): 819-825.
- [24] CAI S W, ZINDER J C, SVETLOV V, et al. Cryo-em structure of the human cst-polalpha/primase complex in a recruitment state[J]. Nat Struct Mol Biol, 2022, 29(8): 813-819.
- [25] MIZUNO T, HIRABAYASHI K, MIYAZAWA S, et al. The intrinsically disordered N-terminal region of mouse DNA polymerase alpha mediates its interaction with pot1a/b at telomeres[J]. Genes Cells, 2021, 26(6): 360-380.
- [26] STAROKADOMSKYY P, GEMELLI T, RIOS J J, et al. DNA polymerase-alpha regulates the activation of type I interferons through cytosolic RNA:DNA synthesis[J]. Nat Immunol, 2016, 17(5): 495-504.
- [27] HAN T, GORALSKI M, CAPOTA E, et al. The antitumor toxin cd437 is a direct inhibitor of DNA polymerase alpha[J]. Nat Chem Biol, 2016, 12(7): 511-515.
- [28] VORSANOVA S G, YUROV Y B, IOUROV I Y. Dynamic nature of somatic chromosomal mosaicism, genetic-environmental interactions and therapeutic opportunities in disease and aging[J]. Mol Cytogenet, 2020, 13: 16.
- [29] ARANDA-ANZALDO A, DENT M A. Why cortical neurons cannot divide, and why do they usually die in the attempt? [J]. J Neurosci Res, 2017, 95(4): 921-929.
- [30] FROST B. Alzheimer's disease and related tauopathies: disorders of disrupted neuronal identity[J]. Trends Neurosci, 2023, 46(10): 797-813.
- [31] CUI J, ZHAO S, LI Y, et al. Regulated cell death; discovery, features and implications for neurodegenerative diseases[J]. Cell Commun Signal, 2021, 19(1): 120.
- [32] LI X, CAO G, LIU X, et al. Polymerases and DNA repair in neurons; implications in neuronal survival and neurodegenerative diseases[J]. Front Cell Neurosci, 2022, 16: 852002.

(收稿日期: 2023-07-12 修回日期: 2023-10-12)